

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Über das Zusammenwirken von Digilanid und Coffein am Gewebsstoffwechsel.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Theodor Bumiller
aus Krefeld (Rhld.).

1 9 3 5.

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück.

Dekan: Prof. Dr. Klinge.

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.).

Ueber das Zusammenwirken von Digilanid und Coffein am Gewebsstoffwechsel.

Unter dem Namen Digilanid kommt eine Mischung von drei Glykosiden aus der *Digitalis lanata* zur Verwendung, deren chemische Natur von Stoll und Kreis¹⁾ aufgeklärt ist. Sie unterscheiden sich in ihrem Bau von denen aus *Digitalis purpurea*, werden aber ihrer Wirkung nach ihnen gleichgesetzt. Bei Untersuchungen, die das Zusammenwirken von Coffein mit verschiedenen Digitalisstoffen zum Gegenstand hatten, haben sich folgende sonst kaum erkennbare Unterschiede zwischen den einzelnen zur Digitalisgruppe gehörenden Stoffen herausgestellt:

Für das Digipurat und das Strophantin hat Bodeewes²⁾ gezeigt, daß die Toxizität einer Lösung bei intravenöser Dauerinfusion durch hohe Coffeingaben gesteigert wird, während kleine Coffeingaben die Digipuratwirkung abschwächen. Fasselt³⁾ fand dagegen für die gleichzeitige Wirkung von Coffein mit Scillaren, daß hierbei in jedem Falle die Scillarengiftigkeit durch Coffein selbst in kleinsten Gaben gesteigert wird. Das Digilanid ist in der gleichen Versuchsanordnung, der von Hatcher ausgearbeiteten Standardisierungsmethode an der Katze, von Rawe⁴⁾ untersucht worden.

Er fand, daß durch große Coffeingaben, die auch alle anderen bisher untersuchten Digitalisstoffe in ihrer Giftwirkung verstärken, die tödliche Digilanidmenge herabgesetzt wird. Bei der Vorbehandlung mit kleinen Coffeingaben, welche der tödlichen Strophantin- und Digipuratwirkung entgegenarbeiten, zeigte sich aber überraschenderweise, daß sich das Digilanid anders verhält, und zwar ähnlich wie Scillaren: kleine Coffeindosen verstärken die toxische Wirkung.

Die im Katzenversuch beobachteten Verschiedenheiten der Kombinationswirkung von Coffein mit den einzelnen Digitalisstoffen fand

¹⁾ Stoll u. Kreis: Münch. med. Wo. 1933, Bd. 1, S. 723.

²⁾ Bodeewes: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

³⁾ Fasselt: ebenda 1935.

⁴⁾ Rawe: Inaugural-Dissertation, Münster (in Vorbereitung).

ihre Erklärung durch die Untersuchung der Stoffwechselvorgänge in überlebendem Gewebe bei gleichzeitigem Zusatz verschiedener Konzentrationen von Coffein und Digitalisstoffen. Es handelt sich dabei um die Milchsäurebildung, die in der Anordnung von Haarmann gemessen wurde. Für das Scillaren hat Dopmeyer⁵⁾ gezeigt, daß die Milchsäurebildung aus Glukose durch Herzmuskulatur durch hohe Dosen gehemmt wird, und daß diese Hemmung durch Coffein sowohl in hohen als auch niedrigen Konzentrationen verstärkt wird. Anders verhielt sich die Milchsäurebildung aus Glykogen im Skelettmuskel: die Hemmungswirkung des Scillarens wird dabei nur durch hohe Coffeinkonzentrationen verstärkt, durch niedrige aber abgeschwächt. Dieser letztere Befund entspricht dem Verhalten des Strophantins dem Coffein gegenüber am Herzmuskel, das von Schäfer⁶⁾ untersucht wurde. Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Wirkung des Digilanids auf die Milchsäurebildung zu untersuchen und zu prüfen, ob sich das Digilanid durch Coffeinzusatz in ähnlicher Weise beeinflussen läßt wie die anderen untersuchten Stoffe mit Digitaliswirkung.

Die Versuchsanordnung war die im Institut übliche.

Versuchsreihe 1.

Es wurde zunächst an der Muskulatur vier verschiedener Herzen die Beeinflussung der Milchsäurebildung aus Glukose durch verschiedene Digilanidkonzentrationen geprüft. Dabei fand sich in allen vier Versuchen einheitlich eine deutliche Hemmungswirkung der höchsten Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-6}$. Bei steigender Verdünnung nahm die Hemmung ab und schlug bei Verdünnungsgraden, die in den einzelnen Versuchen nicht die gleichen sind, in erhebliche Steigerungen um. Die Steigerung der Milchsäurebildung aus Glukose im Herzmuskel ist der therapeutischen Wirkung vergleichbar, während die Hemmung durch große Konzentrationen der toxischen Wirkung am Tier entspricht. Da bei dem Katzenversuch nach Hatcher stets nur die tödliche Wirkung bestimmt wird, so handelt es sich dabei immer um Hemmungswirkungen. Das Zusammenwirken mit Coffein und die dabei beobachtete Toxizitätssteigerung mußte also in einer Verstärkung der Hemmung zum Ausdruck kommen. Die einzelnen Versuche, die in den folgenden Tabellen dargestellt sind, haben folgende Anordnung: an gleichem Material wurde jeweils die Wirkung von Digilanid und von Coffein in Verdünnungsreihen getrennt untersucht. Dann wurde die gleich-

⁵⁾ Dopmeyer: ebenda 1934.

⁶⁾ Schäfer: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

zeitige Einwirkung in der Weise geprüft, daß der Verdünnungsreihe des Coffeins eine hohe bzw. eine niedrige Digilanidmenge beigesetzt wurde. Auf diese Weise konnte der Einfluß des Coffeins in verschiedener Konzentration auf die toxische Digilanidmenge geprüft werden. Die Beeinflussung der therapeutischen Digilanidmenge war nur dann klar zu erkennen, wenn die zugesetzte niedrige Digilanidkonzentration an dem betreffenden Untersuchungsmaterial für sich allein eine Steigerung der Milchsäurebildung bewirkt hat.

Tabelle 1.

Ergebnis: Die hohe Digilanidkonzentration $2 \cdot 10^{-6}$ verringert die Milchsäurebildung von dem Kontrollwert von 345 mg % auf 246 mg %. Die Konzentration $2 \cdot 10^{-9}$ macht eine geringe Hemmung auf 320 mg %. Die therapeutische Steigerung der Milchsäurebildung wird durch $2 \cdot 10^{-10}$ Digilanid herbeigeführt. Coffein bewirkt für sich allein, wie bereits von L. Fischer⁷⁾ beschrieben wurde, in hohen Konzentrationen eine Hemmung, bei steigenden Verdünnungen eine Steigerung der Milchsäurebildung. Bei der Kombination ergibt sich eine sehr erhebliche Hemmung bei allen Coffeinkonzentrationen gegenüber der niedrigen Digilaniddosis. Diese wird also durch das Coffein toxischer gemacht. Auffallender Weise wird die Toxizität der höheren Digilaniddosis nur durch schwache Konzentrationen sehr erheblich gesteigert, während hohe Coffeinkonzentrationen die toxische Digilanidwirkung abschwächen.

Tabelle 2.

Hier ist durch die niedrige Digilanidkonzentration $2 \cdot 10^{-9}$ eine erhebliche Steigerung, durch die hohe Konzentration $2 \cdot 10^{-6}$ eine Hemmung der Milchsäurenachbildung eingetreten. Die Coffeinreihe zeigt in den starken Verdünnungen eine erhebliche Steigerung der Nachbildung, aber selbst in den höchsten Konzentrationen keine Hemmung. Bei der Kombinationswirkung ist wiederum die therapeutische Wirkung der Digilanidkonzentration $2 \cdot 10^{-9}$ in eine Hemmung umgeschlagen. Es ergibt sich dabei der eigenartige Befund, der auch bei anderen Kombinationswirkungen erhoben werden konnte, daß bei gleichzeitiger Einwirkung zweier Mittel in Konzentrationen, die für sich allein die Milchsäurebildung fördern, nicht etwa eine Addition eintritt, sondern umgekehrt eine starke Hemmung. Bei der hohen Digilanidkonzentration wird die Hemmungswirkung durch Coffein in an sich steigernden Konzentrationen vollkommen ausgeglichen und nur bei der höchsten Coffeinkonzentration verstärkt.

⁷⁾ L. Fischer: Inaugural-Dissertation, Münster 1932.

Tabelle 1a.
Herz (Hund) Glukosezusatz.
Milchsäure: mg ‰.

Dir. Versuch Nullversuch	234 384	Kontroll- vers.	Konzentration:				
			$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$
Digilanid		729	828	704	675	657	630
			$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$
Coffein		729	756	1215	783	703	683
Digil. $2 \cdot 10^{-9}$		704	567	684	630	648	531
+ Coffein			(730)	(860)	(744)	(704)	(693)
Digil. $2 \cdot 10^{-6}$		630	486	486	729	891	794
+ Coffein			(693)	(923)	(707)	(667)	(657)

Tabelle 1b.
Milchsäurenachbildung: mg ‰.

		$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$	
Digilanid	345	434	320	291	273	246	
		$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Coffein	345	372	831	399	319	299	201
Digil. $2 \cdot 10^{-9}$	320	183	300	346	264	147	37
+ Coffein		(346)	(476)	(360)	(320)	(309)	(261)
Digil. $2 \cdot 10^{-6}$	246	102	102	345	507	410	319
+ Coffein		(309)	(539)	(323)	(283)	(273)	(224)

Tabelle 2a.
Herz (Hund) Glukosezusatz.
Milchsäure: mg ‰.

r. Versuch illversuch	288 324	Kontroll- vers.	Konzentration:				
			2 . 10 ⁻¹⁰	2 . 10 ⁻⁹	2 . 10 ⁻⁸	2 . 10 ⁻⁷	2 . 10 ⁻⁶
gilanid		609	564	666	778	594	504
			1 . 10 ⁻⁸	1 . 10 ⁻⁷	1 . 10 ⁻⁶	1 . 10 ⁻⁵	1 . 10 ⁻⁴
offein		609	612	702	648	630	610
							606
gil. 2 . 10 ⁻⁹		666	—	642	522	504	570
Coffein			(639)	(684)	(627)	(648)	(638)
							(636)
gil. 2 . 10 ⁻⁶		504	—	618	540	516	522
Coffein			(558)	(603)	(576)	(567)	(557)
							(555)

Tabelle 2b.
Milchsäurenachbildung: mg ‰.

		2 . 10 ⁻¹⁰	2 . 10 ⁻⁹	2 . 10 ⁻⁸	2 . 10 ⁻⁷	2 . 10 ⁻⁶	
igilanid		285	240	342	354	270	180
			1 . 10 ⁻⁸	1 . 10 ⁻⁷	1 . 10 ⁻⁶	1 . 10 ⁻⁵	1 . 10 ⁻⁴
offein		285	288	378	324	306	286
							282
igil. 2 . 10 ⁻⁹		342	—	328	198	180	246
Coffein			(315)	(360)	(333)	(324)	(314)
							(312)
igil. 2 . 10 ⁻⁶		180	—	294	216	192	198
Coffein			(234)	(279)	(252)	(243)	(233)
							(231)

Tabelle 3.

Der dritte Versuch zeigt den gleichen Verlauf wie der zweite. Nur bei der Kombination der toxischen Digilanidkonzentration von $2 \cdot 10^{-6}$ mit der Verdünnungsreihe des Coffeins tritt sowohl bei der stärksten Verdünnung von $2 \cdot 10^{-10}$ als auch bei der höchsten Konzentration eine Verstärkung der Giftwirkung ein, während die mittleren Verdünnungen der Hemmung entgegenwirken.

Tabelle 4.

In der folgenden Versuchsreihe ist die Anordnung dadurch verändert, daß eine hohe und eine niedrige Coffeinkonzentration mit der Verdünnungsreihe des zugesetzten Digilanids zusammen untersucht wurde. Hierbei zeigte sich sehr deutlich, daß sowohl die hohe wie die niedrige Coffeinkonzentration die Hemmungswirkungen des Digilanids, d. h. die toxische Wirkung, ganz erheblich verstärken. An diesem Herzen hat das Digilanid in allen Konzentrationen die Milchsäurebildung gehemmt, so daß als therapeutisch zu bezeichnende Steigerungen im Bereiche der untersuchten Verdünnungen nicht zur Beobachtung kamen.

Zusammenfassend zeigen die Herzversuche zunächst die bei allen Stoffwechseluntersuchungen zu beobachtenden individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit Giften gegenüber. Im ganzen läßt sich aber als Regel aufstellen, daß Coffein in allen Konzentrationen in der Mehrzahl der Fälle die Hemmungswirkung des Digilanids verstärkt und sogar die Förderungswirkung niedriger Digilanidkonzentrationen in Hemmung umwandelt. Die weiteren Versuche betreffen die Milchsäurebildung aus Glykogen durch Kaninchenmuskulatur. Die Skelettmuskulatur ist dem Digilanid gegenüber unempfindlicher als der Herzmuskel. Das kommt darin zum Ausdruck, daß die meisten Verdünnungen in dem von uns untersuchten Bereiche eine mehr oder weniger starke Steigerung der Milchsäurebildung bewirken, und nur im zweiten und dritten Versuch die höchste Konzentration eine mäßige Hemmung macht. Das Coffein wirkt auf den Skelettmuskel ähnlich ein wie auf den Herzmuskel.

Tabelle 5.

Beide Digilanidkonzentrationen $2 \cdot 10^{-9}$ und $2 \cdot 10^{-6}$ führen zu vermehrter Nachbildung der Milchsäure. Diese Vermehrung wird durch Coffein in allen Konzentrationen abgeschwächt oder aufgehoben. Die an sich hemmenden höchsten Konzentrationen von Coffein führen auch in der Kombination mit Digilanid trotz seiner steigernden Wirkung zu einer beträchtlichen Hemmung.

Tabelle 3a.
Herz (Hund) Glukosezusatz.
Milchsäure: mg ‰.

r. Versuch	276	Kontroll- vers.	Konzentration:				
			$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$
gilanid		666	540	714	626	618	546
			$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-3}$
ffein		666	702	630	586	570	528
							512
gilanid $2 \cdot 10^{-9}$		714	660	582	336	570	606
Coffein			(708)	(672)	(655)	(692)	(671)
							(663)
gilanid $2 \cdot 10^{-6}$		546	510	618	564	558	552
Coffein			(624)	(588)	(566)	(558)	(537)
							(529)

Tabelle 3b.
Milchsäurenachbildung: mg ‰.

		$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$	
gilanid		300	174	348	260	252	180
			$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-3}$
ffein		300	336	264	220	204	162
							146
gilanid $2 \cdot 10^{-9}$		348	294	216	270	204	240
Coffein			(342)	(306)	(289)	(326)	(305)
							(297)
gilanid $2 \cdot 10^{-6}$		180	144	252	198	192	186
Coffein			(258)	(222)	(200)	(192)	(171)
							(163)

Tabelle 4a.

Herz (Hund) Glukosezusatz.

Milchsäure: mg ‰.

Dir. Versuch	300	Kontroll-	Konzentration:					
Nullversuch	324	vers.	$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Coffein		618	624	630	588	564	570	540
			$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$	
Digilanid		618	510	516	546	498	522	
Coffein $1 \cdot 10^{-8}$		624	468	452	468	576	540	
+ Digilanid			(567)	(570)	(585)	(561)	(573)	
Coffein $1 \cdot 10^{-3}$		540	462	480	396	540	450	
+ Digilanid			(525)	(528)	(543)	(519)	(531)	

Tabelle 4b.

Milchsäurenachbildung: mg ‰.

		$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Coffein	294	300	306	264	240	246	216
		$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$	
Digilanid	294	186	192	222	174	198	
Coffein $1 \cdot 10^{-8}$	300	144	128	144	252	216	
+ Digilanid		(243)	(246)	(261)	(237)	(249)	
Coffein $1 \cdot 10^{-3}$	216	138	156	72	216	126	
+ Digilanid		(201)	(204)	(219)	(195)	(207)	

Tabelle 5a.
Skelettmuskel (Kaninchen) Stärkezusatz.
Milchsäure: mg ‰.

Nr. Versuch Vollversuch	651 756	Kontroll- vers.	Konzentration:					
			2 · 10 ⁻¹⁰	2 · 10 ⁻⁹	2 · 10 ⁻⁸	2 · 10 ⁻⁷	2 · 10 ⁻⁶	
gigilanid		1089	1125	1368	1245	1182	1296	
			1 · 10 ⁻⁸	1 · 10 ⁻⁷	1 · 10 ⁻⁶	1 · 10 ⁻⁵	1 · 10 ⁻⁴	1 · 10 ⁻³
ffein		1089	1122	1104	1098	1062	912	798
gigilanid 2 · 10 ⁻⁹		1368	1089	1221	1200	1134	990	834
Coffein			(1245)	(1236)	(1228)	(1215)	(1140)	(1083)
gigilanid 2 · 10 ⁻⁶		1296	1083	1119	1266	1017	1041	894
Coffein			(1209)	(1200)	(1197)	(1179)	(1104)	(1047)

Tabelle 5b.
Milchsäurenachbildung: mg ‰.

			2 · 10 ⁻¹⁰	2 · 10 ⁻⁹	2 · 10 ⁻⁸	2 · 10 ⁻⁷	2 · 10 ⁻⁶	
gigilanid		333	369	612	489	426	540	
			1 · 10 ⁻⁸	1 · 10 ⁻⁷	1 · 10 ⁻⁶	1 · 10 ⁻⁵	1 · 10 ⁻⁴	1 · 10 ⁻³
ffein		333	366	348	342	306	156	42
gigilanid 2 · 10 ⁻⁹		612	333	465	444	378	234	78
Coffein			(489)	(480)	(472,5)	(459)	(384)	(227)
gigilanid 2 · 10 ⁻⁶		540	327	363	510	261	285	138
Coffein			(453)	(444)	(441)	(423)	(348)	(291)

Tabelle 6.

Die kleinere Digilanidkonzentration von $2 \cdot 10^{-9}$ bewirkt eine Steigerung, die hohe Konzentration von $2 \cdot 10^{-6}$ eine Hemmung der Milchsäurebildung. Das Coffein allein hemmt in den höheren Konzentrationen. Aber schon die noch nicht hemmenden Coffeinkonzentrationen heben die Förderung durch die niedrige Konzentration des Digilanids völlig auf, und lassen sie in eine beträchtliche Hemmung umschlagen. Alle Kombinationsversuche zeigen Hemmung der Milchsäurebildung.

Tabelle 7.

In dieser Versuchsreihe ist wiederum die Coffeinkonzentration von $1 \cdot 10^{-8}$ mit der Digilanidreihe zusammengebracht. Coffein allein läßt die Milchsäurebildung in dieser Konzentration unbeeinflußt. Mit niedrigen Digilanidkonzentrationen ist durch die Kombination mit dem Coffein die steigernde Wirkung ebenfalls in eine sehr erhebliche Hemmung umgewandelt, während auffallender Weise die Kombination mit den höheren Digilanidkonzentrationen die Milchsäurebildung anregt. Dieser letztere Befund entspricht also dem Herzversuch aus Tabelle 1. Auch die Muskelversuche zeigen in der Regel den gleichen Verlauf wie die Herzversuche: der Coffeinzusatz bewirkt unabhängig von der Konzentration eine Verstärkung der Hemmungswirkung des Digilanids.

Tabelle 6a.
Skelettmuskel (Kaninchen) Stärkezusatz.
Milchsäure: mg ‰.

Nr. Versuch allversuch	648 736	Kontroll- vers.	Konzentration:					
			$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$	
gilanid		1560	1520	1712	1690	1656	1270	
			$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
ffein		1560	1560	1532	1488	1268	1280	880
gilanid $2 \cdot 10^{-9}$		1712	1272	1260	1308	1212	1120	928
Coffein			(1636)	(1622)	(1650)	(1490)	(1496)	(1296)
gilanid $2 \cdot 10^{-6}$		1270	1268	1124	1324	1220	1140	924
Coffein			(1415)	(1401)	(1379)	(1269)	(1275)	(1075)

Tabelle 6b.
Milchsäurenachbildung: mg ‰.

		$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$	
gilanid		824	794	976	954	920	534
			$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$
ffein		824	824	796	752	532	544
gilanid $2 \cdot 10^{-9}$		976	536	524	572	476	384
Coffein			(900)	(886)	(914)	(754)	(760)
gilanid $2 \cdot 10^{-6}$		534	532	388	588	484	404
Coffein			(679)	(665)	(643)	(533)	(539)

Tabelle 7a.
Skelettmuskel (Kaninchen) Stärkezusatz.
Milchsäure: mg ‰.

Dir. Versuch Nullversuch	501	Kontroll- vers.	Konzentration:				
	597		$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$
Digilanid		864	972	960	870	897	756
			$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$
Coffein		864	870	870	864	840	810
Coffein $1 \cdot 10^{-8}$ + Digilanid		870	888 (921)	774 (915)	945 (870)	919 (883,5)	— (813)

Tabelle 7b.
Milchsäurenachbildung: mg ‰.

		$2 \cdot 10^{-10}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$	
Digilanid	267	375	363	273	300	159	
		$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Coffein	267	273	273	267	243	213	102
Coffein $1 \cdot 10^{-8}$ + Digilanid	273	291 (324)	177 (318)	348 (273)	322 (286,5)	— (216)	

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Die Untersuchung der Milchsäurebildung bei gleichzeitiger Einwirkung von Coffein und Digilanid hat in vollem Umfange die Befunde erklärt, die im Tierversuch erhoben wurden. Unabhängig von der Konzentration bewirkt das Coffein eine erhebliche Verstärkung der Hemmungswirkungen des Digilanids auf die Milchsäurebildung. Dieser verstärkten Hemmung entspricht im Tierversuch die Steigerung der Toxizität.

L e b e n s l a u f.

Ich wurde am 25. Dezember 1909 in Krefeld geboren. Vier Jahre besuchte ich die Volksschule, ging dann zur Oberrealschule der Stadt Krefeld und verließ diese nach neun Jahren mit dem Zeugnis der Reife. Herbst 1931 bestand ich in Münster (Westf.) die ärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1935, ebenfalls in Münster (Westf.), die ärztliche Staatsprüfung. Im Sommersemester 1929 studierte ich in Köln, alle übrigen Semester verbrachte ich in Münster (Westf.).

Theodor Bumiller.
